２０１５年７月作成（第１版）

日本標準商品分類番号
6343167

インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

機械器具 10　放射性物質診療用器具
高度管理医療機器　放射性医薬品合成設備　JMDN70009000

特定保守管理医療機器
（設置管理医療機器）

放射性医薬品合成設備
FASTlab

（フルテメタモル合成用）

剤　　形	該当しない
規　制　区　分	高度管理医療機器
規 格 ・ 含 量	該当しない
本品により合成される注射液の一　般　名	和名：フルテメタモル（^{18}F） 洋名：flutemetamol（^{18}F）（INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載 発売年月日	製造販売承認年月日：　平成23年12月1日 承認事項一部変更承認年月日：　平成27年5月19日 薬価基準収載年月日：　該当しない 発売年月日：　平成24年4月13日
開発・製造発売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元　　ＧＥヘルスケア・ジャパン株式会社
担当者の連絡先	ＧＥヘルスケア・ジャパン株式会社 担当〔　　〕 TEL〔　　〕 FAX〔　　〕
問い合わせ窓口	GEヘルスケア・ジャパン株式会社 製品問い合わせ専用フリーダイヤル 0120-055-919 医療関係者専用ホームページ http://www3.gehealthcare.co.jp/ja-jp/products/categories/PET_Radiopharmacy/fastlab

本IFは2015年6月作成の添付文書の記載に基づき作成した。
最新の添付文書情報は，独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ http://www.pmda.go.jp/ にてご確認ください。

IF利用の手引きの概要

～日本病院薬剤師会～

１．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下，添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には，添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では，当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下，日病薬と略す）学術第２小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下，ＩＦと略す）の位置付け並びにＩＦ記載様式を策定した。その後，医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて，平成10年９月に日病薬学術第３小委員会においてＩＦ記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し，医薬品情報の創り手である製薬企業，使い手である医療現場の薬剤師，双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて，平成20年９月に日病薬医薬情報委員会においてＩＦ記載要領2008が策定された。

ＩＦ記載要領2008では，ＩＦを紙媒体の冊子として提供する方式から，ＰＤＦ等の電磁的データとして提供すること（e－ＩＦ）が原則となった。この変更にあわせて，添付文書において「効能・効果の追加」，「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に，改訂の根拠データを追加した最新版のe－ＩＦが提供されることとなった。

最新版のe－ＩＦは，（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（http://www.info.pmda.go.jp/）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では，e－ＩＦを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して，薬価基準収載にあわせてe－ＩＦの情報を検討する組織を設置して，個々のＩＦが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年４回インタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し，製薬企業にとっても，医師・薬剤師等にとっても，効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般，ＩＦ記載要領の一部改訂を行いＩＦ記載要領2013として公表する運びとなった。

２．IF とは

ＩＦは「添付文書等の情報を補完し，薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な，医薬品の品質管理のための情報，処方設計のための情報，調剤のための情報，医薬品の適正使用のための情報，薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として，日病薬が記載要領を策定し，薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし，薬事法・製薬企業機密等に関わるもの，製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はＩＦの記載事項とはならない。言い換えると，製薬企業から提供されたＩＦは，薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに，必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[ＩＦの様式]

①規格はＡ４版，横書きとし，原則として９ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し，一色刷りとする。ただし，添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には，電子媒体ではこれに従うものとする。

②ＩＦ記載要領に基づき作成し，各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し，表紙に続けて日病薬作成の「ＩＦ利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし，２頁にまとめる。

[ＩＦの作成]

①ＩＦは原則として製剤の投与経路別（内用剤，注射剤，外用剤）に作成される。

②ＩＦに記載する項目及び配列は日病薬が策定したＩＦ記載要領に準拠する。

③添付文書の内容を補完するとのＩＦの主旨に沿って必要な情報が記載される。

④製薬企業の機密等に関するもの，製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下，「ＩＦ記載要領2013」と略す）により作成されたＩＦは，電子媒体での提供を基本とし，必要に応じて薬剤師が電子媒体（ＰＤＦ）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[ＩＦの発行]

①「ＩＦ記載要領2013」は，平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。

②上記以外の医薬品については,「ＩF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。

③使用上の注意の改訂，再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ，記載すべき内容が大きく変わった場合にはＩＦが改訂される。

３．ＩＦの利用にあたって

「ＩＦ記載要領2013」においては，ＰＤＦファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は，電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のＩＦについては，医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが，ＩＦの原点を踏まえ，医療現場に不足している情報やＩＦ作成時に記載し難い情報等については製薬企業のＭＲ等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ，ＩＦの利用性を高める必要がある。また，随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては，ＩＦが改訂されるまでの間は，当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等，あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに，ＩＦの使用にあたっては，最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお，適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり，その取扱いには十分留意すべきである。

４．利用に際しての留意点

ＩＦを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし，薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により，製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。ＩＦは日病薬の記載要領を受けて，当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから，記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は，ＩＦがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり，今後インターネットでの公開等も踏まえ，薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

（2013 年 4 月改訂）

目　次

Ⅰ．概要に関する項目 …… 1
1．開発の経緯 …… 1
2．製品の治療学的・製剤学的特性 …… 2

Ⅱ．名称に関する項目 …… 3
1．販売名 …… 3
2．一般名 …… 3
3．構造式又は示性式 …… 3
4．分子式及び分子量 …… 3
5．化学名（命名法） …… 3
6．慣用名，別名，略号，記号番号 …… 3
7．ＣＡＳ登録番号 …… 3

Ⅲ．有効成分に関する項目 …… 4
1．物理化学的性質 …… 4
2．有効成分の各種条件下における安定性 … 4
3．有効成分の確認試験法 …… 4
4．有効成分の定量法 …… 4

Ⅳ．製剤に関する項目 …… 5
1．剤形 …… 5
2．製剤の組成 …… 5
3．注射剤の調製法 …… 5
4．懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意 … 5
5．製剤の各種条件下における安定性 …… 6
6．溶解後の安定性 …… 6
7．他剤との配合変化（物理化学的変化） … 6
8．生物学的試験法 …… 6
9．製剤中の有効成分の確認試験法 …… 6
10．製剤中の有効成分の定量法 …… 6
11．力価 …… 6
12．混入する可能性のある夾雑物 …… 6
13．注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 … 6
14．その他 …… 6

Ⅴ．治療に関する項目 …… 7
1．効能又は効果 …… 7
2．用法及び用量 …… 7
3．臨床成績 …… 7

Ⅵ．薬効薬理に関する項目 …… 10
1．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 10
2．薬理作用 …… 10

Ⅶ．薬物動態に関する項目 …… 11
1．血中濃度の推移・測定法 …… 11
2．薬物速度論的パラメータ …… 14
3．吸収 …… 14
4．分布 …… 14
5．代謝 …… 16
6．排泄 …… 16
7．トランスポーターに関する情報 …… 17
8．透析等による除去率 …… 17

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目 … 18
1．警告内容とその理由 …… 18
2．禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） …… 18
3．効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 18
4．用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 18
5．慎重投与内容とその理由 …… 18
6．重要な基本的注意とその理由及び処置方法 …… 19
7．相互作用 …… 19
8．副作用 …… 20
9．高齢者への投与 …… 20
10．妊婦，産婦，授乳婦等への投与 …… 21
11．小児等への投与 …… 21
12．臨床検査結果に及ぼす影響 …… 21
13．過量投与 …… 21
14．適用上の注意 …… 21
15．その他の注意 …… 21
16．その他 …… 21

Ⅸ．非臨床試験に関する項目 …… 22
1．薬理試験 …… 22
2．毒性試験 …… 22

Ⅹ．管理的事項に関する項目 …… 24
1．規制区分 …… 24
2．有効期間又は使用期限 …… 24
3．貯法・保存条件 …… 24
4．薬剤取扱い上の注意点 …… 24
5．承認条件等 …… 24
6．包装 …… 24
7．容器の材質 …… 24
8．同一成分・同効薬 …… 24
9．国際誕生年月日 …… 24
10．製造販売承認年月日及び承認番号 …… 24
11．薬価基準収載年月日 …… 25
12．効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 …… 25
13．再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容 25
14．再審査期間 …… 25
15．投薬期間制限医薬品に関する情報 …… 25
16．各種コード …… 25
17．保険給付上の注意 …… 25

ⅩⅠ．文献 …… 26
1．引用文献 …… 26
2．その他の参考文献 …… 26

ⅩⅡ．参考資料 …… 27
1．主な外国での発売状況 …… 27
2．海外における臨床支援情報 …… 27

ⅩⅢ．備考 …… 28
その他の関連資料 …… 28

Ⅰ．概要に関する項目

1．開発の経緯

認知機能障害の主な原因である認知症は、脳の進行性変性を特徴とし、記憶、思考、行動及び感情に影響を及ぼす。厚生労働省研究班の報告[1)]によれば、本邦の認知症患者は平成24年で約462 万人、65 歳以上の7 人に1 人と推計されている。認知症の主な原因は、アルツハイマー型認知症（以下「AD」という。）であり、認知症患者の50～75%を占めると言われている[2)]。AD は、アミロイドβ（以下「Aβ」という。）斑と神経原線維変化を病理学的所見とし、本邦において脳血管性認知症及びレビー小体型認知症とともに、認知症の最も一般的な形態の一つである。AD の初期の段階で最も一般的に認められる症状は記憶喪失であり、疾患が進行すると、精神錯乱、短気や攻撃性、気分の変動、言語障害、長期記憶喪失、感覚の衰えに起因する引きこもりといった症状が現れる。AD の診断は、通常、患者の病歴、傍系親族の病歴及び臨床所見から行われている。X 線コンピュータ断層撮影（CT）や磁気共鳴画像撮影法（MRI）を用いた画像診断により、その他の脳機能障害や認知症サブタイプの排除、記憶テストなどの知的機能の評価を行うことにより疾患の状態をより明らかにすることができる。しかしながら、AD の診断においては脳組織を入手して組織学的検査ができる死後までは確定的な診断ができないのが現状である。したがって、別の認知症であるにもかかわらず、AD と誤診される患者も少なくない。

現在、Aβ を含むアミロイド斑を検出する主な方法は、脳生検又は剖検時に採取した脳組織の病理組織分析であり、免疫組織化学的試薬又は線維性アミロイドに特異的な組織化学的染色が用られている。

現在、分子イメージングで線維性アミロイドを検出することを目的とする造影剤は、組織学的染色に用いられる色素の類似体であるチオフラビンT 色素は、線維性アミロイドを検出する目的で使用される試薬の一つで、脳切片中の線維性Aβに選択的に結合し、死後脳のアミロイド斑の特徴的なパターンを蛍光標識する。しかし、チオフラビンT は血液脳関門を通過しないため、脳内の分子イメージング用の静脈投与剤としては不向きであった。そこで血液脳関門を通過するチオフラビンT 誘導体として「Pittsburgh Compound B」（2-[4-methylamino phenyl]-1,3-benzothiazol-6-ol、以下「PiB」という。）が開発された。これを炭素同位体の^{11}Cで標識した[^{11}C] PiB は、死後に測定した脳組織内の線維性アミロイド濃度と相関することが報告されている[3)]。しかし、^{11}C の物理的半減期は約20 分と短いため、PET 撮像に用いる造影剤として製造し、流通するには限界があった。そこで、GEヘルスケア社は、物理的半減期が約110 分の^{18}Fで標識したPiB の類似体であるフルテメタモル(^{18}F)を開発した。

また、GEヘルスケア社では1990年より放射性医薬品合成設備製品の開発に着手し、本邦においては2-デオキシ-2-[^{18}F]フルオロ-D-グルコース（以下「[^{18}F]FDG」という。）の合成装置として、2001年に「放射性医薬品合成設備FDG MicroLab(承認番号21300BZY00671000)」、2003年に「放射性医薬品合成設備TRACERlab MX FDG(承認番号21500BZY00302000)」の医療機器薬事承認を取得している(合併吸収による承継含む)。2010年には[^{18}F]FDG合成用カセットを含む放射性医薬品合成設備FASTlab（以下「本品」という。）の承認を受けている。

フルテメタモル(^{18}F)を合成するために合成工程をほぼ全自動化できる本品を用い、合成用カセットの開発を進め、本品専用のフルテメタモル合成用カセットとして製品化した。

2．製品の治療学的・製剤学的特性

一般に認知症の原因は多岐にわたり、症状が広く重なることから診断が困難である。このため、認知症の主たる原因であるAβを*in vivo*で検出できれば、臨床上非常に有用である。従来アミロイド斑の検出方法は剖検又は脳生検で得た脳組織を用いた組織学検査、又は免疫組織学的検査だけであった。Aβを*in vivo*で検出する方法が確立できれば、Aβの有無に基づいて認知症の判断、さらに治療開始及び治療法を決定することができるため、臨床的に大きなベネフィットがもたらされる。

PET画像撮影バイオマーカーとして、Aβに選択的に結合するフルテメタモルを用いることで主に以下の臨床的有用性が期待される。

① Aβを迅速かつ特異的に検出することができる。
② 認知機能障害を有する患者において初期のADにおいても診断が可能となり、ADに対して早期に適切な治療を開始することができる。

Ⅱ．名称に関する項目

1．販売名

(1) 和名

放射性医薬品合成設備FASTlab

(2) 洋名

Radiopharmaceutical synthesizing equipment FASTlab

(3) 名称の由来

放射性薬剤を簡便及び迅速に合成することができる小型の製造設備であることから、FAST（= 速い、敏速な）＋Laboratory（= Lab: 製造所、研究所）に由来する。

以下、本品により合成される注射液について記載する。

2．一般名

(1) 和名（命名法）

フルテメタモル(^{18}F)

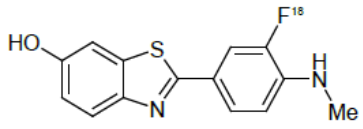
(2) 洋名（命名法）

flutemetamol(^{18}F) (INN)

(3) ステム

該当しない。

3．構造式又は示性式



4．分子式及び分子量

分子式：$C_{14}H_{11}{}^{18}FN_2OS$

分子量：273.32

5．化学名（命名法）

2-[3-[^{18}F]fluoro-4-(methylamino)phenyl]-1,3-benzothiazol-6-ol（IUPAC 法）

6．慣用名，別名，略号，記号番号

[^{18}F]flutemetamol、[^{18}F]AH110690、[^{18}F]GE067、VIZAMYL™

7．ＣＡＳ登録番号

765922-62- 1

Ⅲ．有効成分に関する項目

本項目には本品により合成される注射液について記載する。

１．物理化学的性質

(1)外観・性状

(2)溶解性

(3)吸湿性

(4)融点（分解点），沸点，凝固点

(5)酸塩基解離定数

(6)分配係数

(1)～(6)：放射性標識化合物であり微量のため該当資料なし

(7)その他の主な示性値

〔核物理学的特性〕

^{18}Fとして

１．物理的半減期：109.77 分

２．主γ線エネルギー：511keV

２．有効成分の各種条件下における安定性

放射性標識化合物であり微量のため該当資料なし

３．有効成分の確認試験法

p.6〈Ⅳ．製剤に関する項目〉－〈９．製剤中の有効成分の確認試験法〉の項参照

４．有効成分の定量法

p.6〈Ⅳ．製剤に関する項目〉－〈10．製剤中の有効成分の定量法〉の項参照

Ⅳ. 製剤に関する項目

本項目には本品により合成される注射液について記載する。

1. 剤形

(1) 剤形の区別，外観及び性状

区別： 注射剤（溶液）

性状： 無色～微黄色澄明

(2) 溶液及び溶解時のpH，浸透圧比，粘度，比重，安定なpH域等

pH：6.0～8.5

浸透圧比，粘度，比重，安定な pH 域：該当資料なし

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

本品から合成される注射液は、水性の注射液で、フッ素18をフルテメタモルの形で含む。

合成終了時において、18.5MBq/mL以上、800MBq/mL以下

投与放射能量は120～370MBq（投与液量10mLを超えないこと）

投与時の放射能濃度は12.0MBq/mL以上

(2) 添加物

0.014 M リン酸塩緩衝液1 mL あたり、エタノール 70μL、塩化ナトリウム 9.0 mg 及びポリソルベート80　4.98 mg を含有する。

(3) 電解質の濃度

該当しない

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当しない

3. 注射剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意

該当しない

５．製剤の各種条件下における安定性

該当しない

６．溶解後の安定性

該当しない

７．他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

８．生物学的試験法

該当しない

９．製剤中の有効成分の確認試験法

１．フッ素18

ガンマ線スペクトロメータによるスペクトル測定法により試験を行うとき、511 keV にピークを認める。

２．フルテメタモル(^{18}F)

UV 検出器を備えた HPLC 法により試験を行うとき、HPLC ラジオクロマトグラムのピークの保持時間が、フルテメタモル標準液により得られたピークと一致する。

10. 製剤中の有効成分の定量法

本品の適当量について、ガンマ線測定法の放射能の定量により放射能を測定する。

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

Ⅴ. 治療に関する項目

本項目には本品により合成される注射液について記載する。

1. 効能又は効果

アルツハイマー型認知症が疑われる認知機能障害を有する患者の脳内アミロイドベータプラークの可視化

2. 用法及び用量

通常、185MBq を静脈内に投与する。投与量(放射能)は最小 120MBq、最大 370MBq までとする。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

Phase	試験番号	対象 (投与量)	概要
海外第Ⅰ相	ALZ103	健康成人、pAD患者 (100, 150, 185MBq)	安全性、生体内分布、 内部被曝線量
国内第Ⅰ相	GE067-014	健康成人、pAD患者 (100, 150, 185MBq)	日本人での安全性、 生体内分布、 内部被曝線量
海外第Ⅱ相	ALZ201	若年/高齢健康成人、pAD患者、aMCI患者 (120, 185 / 333MBq ^{11}C-PiB)	POC（概念実証）
国際共同 第Ⅱ相	GE067-017	若年/高齢健康成人、pAD患者、aMCI患者 (120, 185)	脳内取り込み及び安全性の非盲検評価
海外第Ⅲ相	GE067-005	aMCI患者 (185 MBq)	aMCI からAD への移行予測
海外第Ⅲ相	GE067-007	終末期患者 (185 MBq～370 MBq)	脳剖検試験
海外第Ⅲ相	GE067-008	NPH患者 (185 MBq)	脳生検試験
海外第Ⅲ相	GE067-009	NPH患者 (185 MBq)	脳生検試験
海外第Ⅲ相	GE067-010	NPH患者 (185 MBq)	脳生検試験
海外第Ⅲ相	GE067-011	NPH患者 (185 MBq)	脳生検試験
海外第Ⅲ相	GE067-015	健康成人 (185 MBq)	健康成人での特異度試験
海外第Ⅲ相	GE067-021	該当なし（被験者は組み入れず、他試験で収集した画像を用いた。）	電子読影トレーニング試験

pAD = アルツハイマー病の可能性が高い患者、aMCI = 健忘性軽度認知障害患者、NPH = 正常圧水頭症患者

(2) 臨床効果

1) 国際共同第Ⅱ相試験（GE067-017試験）[4)]

健康成人25 例、健忘性軽度認知障害（aMCI）患者20 例及びアルツハイマー病が疑われる（pAD ）患者25 例、計70 例を対象とした本試験において、フルテメタモル（^{18}F）注射剤投与後のPET 撮像により、pAD 患者と健康成人との鑑別が可能であった。各被験者のベースライン時の診断（pAD 又は認知機能正常）を真の基準（SoT）として用いると、過半数での盲検化されたフルテメタモル(^{18}F)画像の視覚的読影結果（盲検化画像の読影医5 名中最低3 名の一致と定義）における感度は、日本人読影医で88～92%、外国人の読影医で92%であり、特異度は両読影医で96～100%であった。

2) 海外第Ⅱ 相試験（ALZ201試験）[5)]

健康成人25 例、aMCI 患者20 例及びpAD 患者27 例、計72 例を対象とした本試験において、フルテメタモル（^{18}F）注射剤投与後のPET 撮像により、pAD 患者と健康成人との鑑別が可能であった。各被験者のベースライン時の診断（pAD 又は認知機能正常）をSoT として用いると、過半数の盲検化されたフルテメタモル(^{18}F)画像の視覚的読影結果（盲検化画像の読影医5 名中最低3 名の一致と定義）の感度は92%、特異度は96%であった。

3) 海外第Ⅲ相試験（GE067-007及びGE067-015試験）

剖検に同意した終末期患者180 名を対象とした臨床試験において、参照用のX 線コンピュータ断層撮影法（CT）による解剖学的画像がない状況でPET 画像の盲検下での視覚的読影を行ったところ、感度は81～93%（平均値：88%）であった。この値は、剖検例68 例の老人斑密度の死後評価をSoT として算出した。感度の両側95%信頼区間の下限が、事前に定義された試験成功の基準である5名の読影医のうち少なくとも3 名で70%超を満たしていたため、本試験の主要目的は達成された。特異度は44～92%（中央値：88%）であった。[6)] 別の試験では健康成人181 例を対象に撮像を実施し、そのすべての被験者から読影可能な画像を取得した。5 名の独立した読影医によるフルテメタモル(^{18}F)画像に対する盲検下の読影結果での特異度の推定値は100%、68%、99%、99%、99%であり、特異度の95%信頼区間の下限が5 名中4 名の読影医で95%を超えており、事前に定義された試験成功の基準（80%）を満たしていた。[7)]

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

海外第I相試験

健康成人及びpAD患者を対象とした第I相単一施設・単回投与・非盲検・非ランダム化試験であり、放射性同位元素フッ素18で標識されたフルテメタモル(フルテメタモル(^{18}F))を用いた最初の臨床試験である。健康成人及びpAD患者におけるフルテメタモル(^{18}F)注射剤の安全性、生体内分布及び内部被曝線量の評価と撮像条件の最適化を目的として実施した。被験者集団は、50歳以上の被験者22例(健康成人 14例、pAD患者8例)であった。

フルテメタモル(^{18}F)注射剤は安全であり忍容性は良好であった。死亡例、重篤な有害事象、及び有害事象による中止例はみられなかった。臨床検査パラメータ(血液学的検査、凝固検査、血清生化学的検査、尿検査)、バイタルサイン、及びECGの評価では、臨床的に重要な傾向及び安全性のシグナルは認められなかった。

フルテメタモル(^{18}F)を用いた脳のPET撮像において、pAD患者と健康成人のURを比較することで両者を鑑別することができた。脳橋を除くすべての検査領域で示されたフルテメタモル(^{18}F)のURは、pAD患者の大半で健康成人と比べて高かった。こうした所見は統計学的な比較でも裏付

けられた。投与開始85分後の前帯状皮質領域の画像を除き、異なる2時点の30分スキャン枠(フルテメタモル(^{18}F)投与後85分及び140分)でpAD患者と健康成人の画像を比較したところ、すべての皮質領域で有意な差($p<0.05$)が認められた。

国内第I相試験

健康成人及びpAD患者を対象とした第I相単一施設・単回投与・非盲検・非ランダム化試験であり、日本人集団におけるフルテメタモル(^{18}F)注射剤の安全性、生体内分布及び内部被曝線量の評価と撮像条件の最適化を目的として実施した。本試験の被験者集団は、50歳以上の被験者22例(健康成人14例、pAD患者8例)であった。

日本人健康成人及び日本人pAD患者において、フルテメタモル(^{18}F)注射剤は安全であり忍容性は良好であった。死亡例、重篤な有害事象、及び有害事象による中止例はみられなかった。有害事象が1件報告されたが、軽度であり試験中に回復し、治験薬との関連性はないと判断された。臨床検査パラメータ(血液学的検査、凝固検査、血清生化学的検査、尿検査)、バイタルサイン、及びECGの評価では、臨床的に重要な傾向及び安全性のシグナルは認められなかった。

フルテメタモル(^{18}F)を用いた脳のPET撮像において、pAD患者と健康成人のSUVRを比較することで両者を鑑別することができた。脳橋及び内側側頭皮質を除くすべての検査領域で示されたフルテメタモル(^{18}F)のSUVRは、pAD患者の大半で健康成人と比べて高かった。

(5)検証的試験

1)無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2)比較試験

該当資料なし

3)安全性試験

該当資料なし

4)患者・病態別試験

該当資料なし

(6)治療的使用

1)使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

該当資料なし

2)承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当資料なし

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

[^{11}C] PiB、florbetapir(^{18}F)、Florbetaben (^{18}F)

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

[^{3}H]フルテメタモルは*in vitro*でのヒト脳ホモジネートアッセイにおいて線維性アミロイドβと結合することが示された。さらに*in vitro*にてインキュベートしたAD患者の脳組織切片において、[^{3}H]フルテメタモルは隣接する白質と比較して側頭皮質の灰白質に優先的に結合した。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) *in vitro* での親和性試験

合成線維性アミロイドβ（Aβ1-40）を用いた*in vitro*飽和結合試験において、[^{3}H]フルテメタモルの解離定数（以下「*K*d値」という。）は6.7 nMであり、既知のAβリガンドの^{125}Iで標識体（2-(4'-Dimethylaminophenyl)-6-iodobenzothiazole。以下「TZDM」という。）の*K*d値は3.4nMであった。合成線維性アミロイドβ（Aβ1-40）を用いて、TZDMの125I標識体の結合阻害試験を実施した結果、フルテメタモルの50%効果濃度は118 nMであり、TZDMのEC50は14 nMであった。

2) *in vitro* でのヒト脳のオートラジオグラフィー試験

AD患者、ADとは関連しない認知症患者及び認知症の臨床症状を示さない被験者より得られた脳切片を用い、抗Aβモノクローナル抗体による免疫組織化学染色と、[^{3}H]フルテメタモル及びTZDMの^{3}H標識体によるオートラジオグラフィーを行った。両被験物質について、AD患者の側頭葉及び海馬において、AD患者以外の被験者に比較して被験物質の結合が多く、被験物質の結合の分布は抗Aβモノクローナル抗体による免疫組織化学染色と類似していた。小脳においては、いずれの患者においても両被験物質の結合は認められず、免疫組織化学染色によっても染色されなかった。

3) 剖検脳でのフルテメタモル及びPiB の結合

PiBによるPETを行った被験者での脳の剖検組織サンプルを用い、フルテメタモル及びPiBの脳組織への結合が検討された。本検討においては、フルテメタモル及びPiBそれぞれの蛍光性を高めた誘導体（6-CN-フルテメタモル及び6-CN-PiB）、並びに[^{3}H]フルテメタモル及び[^{3}H]PiBが用いられた。脳切片において、6-CN-フルテメタモルと6-CN-PiBの標識のパターンは類似しており、蛍光強度は同程度で、6-CN-フルテメタモルの標識される領域の割合（以下「斑存在量」という。）は6-CN-PiBの斑存在量と相関していた（$R^2 = 0.93$）。

6-CN-フルテメタモルの斑存在量は、抗Aβモノクローナル抗体による免疫組織化学染色の斑存在量とも相関していた（$R^2 = 0.88$）。また、6-CN-フルテメタモルの斑存在量と、生前の[^{11}C] PiBによるPETのDVR（分布容積比）との相関は、6-CN-PiBの斑存在量と、生前の[^{11}C] PiBによるPETのDVRとの相関と同程度であった（ともに$R^2 = 0.31$）。脳ホモジネートを用いて、[^{3}H]フルテメタモル及び[^{3}H]PiBの結合量を検討した結果、フルテメタモルにより死後検出されたAβの凝集体の量はPiBを用いて検出された量と相関していた（$R^2 = 0.98$）。

(3)作用発現時間・持続時間

該当しない

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

(2) 最高血中濃度到達時間

該当しない

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

親化合物であるフルテメタモル(^{18}F)として存在する血漿中 ^{18}F 放射能含有率を、GE067-014 試験（国内第Ⅰ相臨床試験）の健康成人 6 例にフルテメタモル(^{18}F)注射剤を投与後 3 時点（5、30 及び 90 分）で算出した。試験方法は、欧州で実施した第Ⅰ相試験の ALZ103 試験と類似していた。GE067-014 試験用に開発したクロマトグラフ・システムは、欧州で先行して実施したフルテメタモル(^{18}F)注射剤に関する臨床試験の ALZ103 試験で用いたものに基づいて作製されたが、同一ではない。移動相は同じものを用いたが勾配に変更を加え、また固定相は同じものを用いたがカラムは直径の大きいものを用いた。両システムにより、親化合物であるフルテメタモル(^{18}F)のピークを他の放射活性種から適切に分離でき、その結果、親化合物として回収された血漿中の総放射能量の割合を定量化することができた。表 1 に放射能クロマトグラムより得られた定量データを示す。

表 1 フルテメタモル(^{18}F)注射剤投与被験者の血漿中にみられた放射線クロマトグラム上のピーク内総 ^{18}F 放射能の割合（GE067-014 試験）

	ピーク面積の積分値から求めた血漿中総 ^{18}F 放射能の割合 (SD)			
投与後時間	領域 1	領域 2	領域 3 （親化合物）	領域 4
5 分*	2.4 (4.0)	21.7 (20.1)	74.9 (18.5)	1.0 (0.7)
30 分	1.8 (1.0)	89.7 (8.5)	8.3 (8.0)	0.3 (0.3)
90 分	2.5 (1.4)	95.9 (3.5)	1.7 (2.5)	<0.1 (0.2)

SD=標準偏差

*被験者 0053 から得られたデータは除外した。投与後 5 分よりも遅れて採取したため領域 2 に相当する放射活性種 2 の含有量が非常に高かった。

領域 3 は親化合物のフルテメタモル(^{18}F)のピークであり保持時間は 9～11 分であった。領域 2 は幅が広く、またピーク分離が悪く保持時間は 5～9 分であった。領域 1 及び領域 4 はその他のマイナーなピークであり保持時間はそれぞれ 1～2 分及び 17～19 分であった。

高速液体クロマトグラフィー（HPLC）により得られた ^{18}F 放射能の回収率は 0.98（SD：0.16）であり、実験の誤差範囲で、血漿試料中の ^{18}F 放射能はすべて放射線クロマトグラムで確認されたことが示された。

投与後 5 分における体循環血漿の ^{18}F 放射能のうち、大部分（約 75%）が親化合物のフルテメタモル(^{18}F)として存在するが、時間の経過とともに血漿中プロファイルが変化して親化合物ピークが減少し、表 1 に示した領域 2 の低脂溶性化合物のピークが増大した。この幅の広いピークは分離されていない 2 つのピークであり、ALZ103 試験の場合と同様に、早い段階ではこの 2 ピークの内脂溶性の高い化合物が優位であり、その後は脂溶性の低い化合物が血漿中放射能の大部分を占めている。

HPLC 分析では、フルテメタモル(^{18}F)が速やかに代謝され、投与後 30 分で循環血液中に検出された親化合物はわずか 8.3%±8%であることが示された。また、投与後 30 分で循環血液中に認められた ^{18}F の 89.7%±8.5%は、親化合物ではなく、水溶性代謝物であった。これらの結果は、2009 年の白人を対象とした Nelissen らの試験結果と一致しており、フルテメタモル(^{18}F)の割合は、2 分後では 84.7%（正常）、77.5%（アルツハイマー病 [AD]）であったが、20 分後には 23.8%（正常）、27.0%（AD）まで減少し、フルテメタモル(^{18}F)は水溶性代謝物となった。
GE067-014 試験（日本人被験者）及び ALZ103 試験（外国人被験者）における減衰補正及び投与量で標準化した血漿中の時間放射能曲線を図 1 に示す。図 1 に示すとおり、両試験の曲線は非常に類似している。

これらの結果は、ALZ103 試験の白人データと類似していた。ALZ103 試験では、分画されたフルテメタモル(^{18}F)の割合は、投与後 2 分で 84.7%（健康成人）及び 77.5%（AD 患者）であったが、20 分で 23.8%（健康成人）及び 27.0%（AD 患者）まで減少し、残存放射能は親水性代謝物であった。60 分後には親化合物の割合は 12%（健康成人）、15.3%（AD 患者）に減少した。

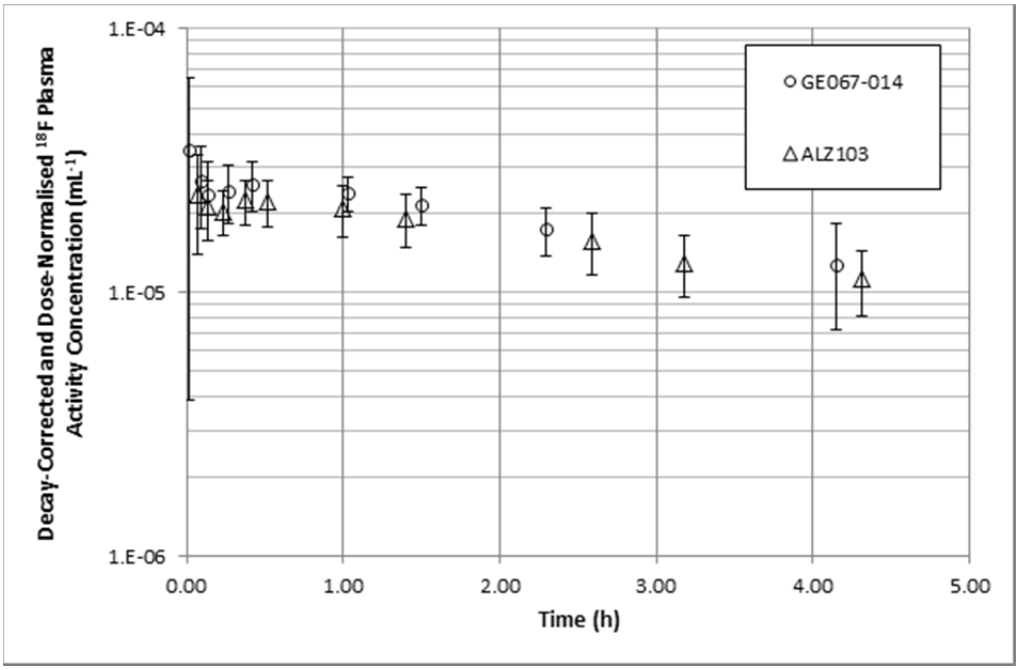


図 1　ALZ103 試験及び GE067-014 試験の被験者における平均減衰補正、用量標準化した血漿中の ^{18}F 放射能濃度　（エラーバーは ±1 標準偏差）

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2．薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

該当資料なし

(2)吸収速度定数

該当資料なし

(3)バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4)消失速度定数

該当資料なし

(5)クリアランス

該当資料なし

(6)分布容積

該当資料なし

(7)血漿蛋白結合率

ヒト血漿に[^{3}H]フルテメタモルを183 ng/mL（最終濃度）添加し、37°C で1 時間及び3 時間インキュベートした後のフルテメタモルの血漿蛋白結合率は、97.3 及び97.9%であった。

3．吸収

該当しない

4．分布

(1)血液－脳関門通過性

次項〈(5)その他の組織への移行性〉を参照

(2)血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

(4)髄液への移行性

該当資料なし

(5)その他の組織への移行性

海外第Ⅰ相試験は50歳以上の被験者22例（健康成人14例及びpAD患者8例）で実施し、フルテメタモル(^{18}F)注射剤の安全性、及びフルテメタモル(^{18}F)の生体内分布及び内部被曝線量を評価した。投与量は約100 MBq、150 MBq、又は185 MBqであった。

フルテメタモル(^{18}F)注射剤の静脈内投与後、^{18}F 放射能は主に消化管を経由して排泄された（51.7±6.3%）。補正した累積線量（投与放射能に対して正規化した器官内放射能を時間に対してプロットしたグラフの曲線下面積）が最も高い3 種の器官又は組織（残りのカテゴリーを除く）は、小腸内容物（0.43±0.15 MBq·h/MBq）、肝臓（0.40±0.05MBq·h/MBq）、及び膀胱と排泄尿の複合内容物（0.29±0.10 MBq·h/MBq）であった。また、吸収線量が最も高かった上位3 種の器官又は組織は、胆嚢壁（0.287±0.246 mGy/MBq）、膀胱壁（0.145±0.050 mGy/MBq）、及び大腸上部壁（0.117±0.036 mGy/MBq）であった。表１のとおり、これらの吸収線量は、投与された^{18}F 放射能の大部分が消化管を経由して排泄されることを示している。

心臓壁の取り込みは速やかであり、投与後1.1 分で約2%になった。また、排出も速やかで、15 分までに約0.5%になった。その後の投与後クリアランスは緩やかであり、120 分までに約0.25%になった。実効線量（E）の平均値は32 μSv/MBq（0.032 mSv/MBq）であった。

表 1. 器官別放射能量（mGy/MBq）

標的器官	被験者番号						平均	標準偏差
	0021	0122	0023	0024	0025	0026		
副腎	1.33×10^{-2}	1.13×10^{-2}	1.30×10^{-2}	1.36×10^{-2}	1.08×10^{-2}	1.53×10^{-2}	1.29×10^{-2}	1.64×10^{-3}
脳	1.28×10^{-2}	1.10×10^{-2}	1.13×10^{-2}	1.00×10^{-2}	1.11×10^{-2}	1.13×10^{-2}	1.13×10^{-2}	9.01×10^{-4}
胸部	4.93×10^{-3}	4.68×10^{-3}	5.79×10^{-3}	5.58×10^{-3}	4.35×10^{-3}	5.79×10^{-3}	5.19×10^{-3}	6.17×10^{-4}
胆嚢壁	3.78×10^{-1}	3.45×10^{-2}	1.57×10^{-1}	2.81×10^{-1}	1.45×10^{-1}	7.27×10^{-1}	2.87×10^{-1}	2.46×10^{-1}
心臓壁	1.55×10^{-2}	1.35×10^{-2}	1.45×10^{-2}	1.52×10^{-2}	9.73×10^{-3}	1.84×10^{-2}	1.45×10^{-2}	2.84×10^{-3}
腎臓	4.61×10^{-2}	2.29×10^{-2}	3.31×10^{-2}	3.39×10^{-2}	2.38×10^{-2}	2.75×10^{-2}	3.12×10^{-2}	8.61×10^{-3}
肝臓	6.11×10^{-2}	4.76×10^{-2}	5.68×10^{-2}	6.29×10^{-2}	4.75×10^{-2}	6.73×10^{-2}	5.72×10^{-2}	8.20×10^{-3}
大腸下部壁	3.57×10^{-2}	6.56×10^{-2}	3.47×10^{-2}	3.48×10^{-2}	4.44×10^{-2}	3.51×10^{-2}	4.17×10^{-2}	1.23×10^{-2}
肺	1.64×10^{-2}	1.43×10^{-2}	1.40×10^{-2}	1.80×10^{-2}	1.49×10^{-2}	1.64×10^{-2}	1.57×10^{-2}	1.53×10^{-3}
筋	8.29×10^{-3}	9.56×10^{-3}	8.55×10^{-3}	8.46×10^{-3}	7.76×10^{-3}	9.49×10^{-3}	8.69×10^{-3}	7.06×10^{-4}
骨原性細胞	1.05×10^{-2}	1.12×10^{-2}	1.21×10^{-2}	1.18×10^{-2}	1.03×10^{-2}	1.22×10^{-2}	1.14×10^{-2}	8.17×10^{-4}
卵巣	2.22×10^{-2}	3.64×10^{-2}	2.13×10^{-2}	2.13×10^{-2}	2.53×10^{-2}	2.27×10^{-2}	2.49×10^{-2}	5.84×10^{-3}
膵臓	1.56×10^{-2}	1.28×10^{-2}	1.41×10^{-2}	1.53×10^{-2}	1.24×10^{-2}	2.00×10^{-2}	1.50×10^{-2}	2.75×10^{-3}
赤色骨髄	1.24×10^{-2}	1.45×10^{-2}	1.27×10^{-2}	1.34×10^{-2}	1.29×10^{-2}	1.42×10^{-2}	1.34×10^{-2}	8.46×10^{-4}
皮膚	4.76×10^{-3}	5.15×10^{-3}	5.47×10^{-3}	5.16×10^{-3}	4.41×10^{-3}	5.46×10^{-3}	5.07×10^{-3}	4.14×10^{-4}
小腸	8.53×10^{-2}	1.64×10^{-1}	8.46×10^{-2}	8.41×10^{-2}	1.11×10^{-1}	8.40×10^{-2}	1.02×10^{-1}	3.21×10^{-2}
脾臓	1.36×10^{-2}	1.28×10^{-2}	1.04×10^{-2}	1.36×10^{-2}	1.79×10^{-2}	1.91×10^{-2}	1.46×10^{-2}	3.29×10^{-3}
胃壁	1.17×10^{-2}	1.33×10^{-2}	1.19×10^{-2}	1.20×10^{-2}	1.11×10^{-2}	1.37×10^{-2}	1.23×10^{-2}	1.00×10^{-3}
精巣	7.31×10^{-3}	9.06×10^{-3}	7.14×10^{-3}	6.97×10^{-3}	6.71×10^{-3}	7.94×10^{-3}	7.52×10^{-3}	8.60×10^{-4}
胸腺	5.60×10^{-3}	5.43×10^{-3}	6.79×10^{-3}	6.43×10^{-3}	4.94×10^{-3}	6.61×10^{-3}	5.97×10^{-3}	7.46×10^{-4}
甲状腺	6.68×10^{-3}	7.37×10^{-3}	5.88×10^{-3}	5.57×10^{-3}	4.15×10^{-3}	8.65×10^{-3}	6.38×10^{-3}	1.56×10^{-3}
大腸上部壁	9.77×10^{-2}	1.86×10^{-1}	9.62×10^{-2}	9.64×10^{-2}	1.27×10^{-1}	9.76×10^{-2}	1.17×10^{-1}	3.60×10^{-2}
膀胱壁	1.63×10^{-1}	2.25×10^{-1}	8.17×10^{-2}	1.06×10^{-1}	1.36×10^{-1}	1.56×10^{-1}	1.45×10^{-1}	4.99×10^{-2}
子宮	2.42×10^{-2}	3.68×10^{-2}	2.04×10^{-2}	2.13×10^{-2}	2.50×10^{-2}	2.48×10^{-2}	2.54×10^{-2}	5.89×10^{-3}

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

フルテメタモル(^{18}F)の脳内取り込みの大半は投与直後にみられ、そのためその後の代謝の影響が最小限になること、また投与されたフルテメタモル(^{18}F)は速やかに代謝される（親化合物は、注射後20分で血中に残留する放射能活性の20%程度であり、注射後180分では約10%に減少）ことが確認されており、少なくとも2種類の親水性代謝物が検出されている。

〔参考：ラットにおける検討〕

In vitro 代謝

ラット由来肝 S9 画分にフルテメタモルの^{14}C標識体を2.4 μg/mL（最終濃度）添加し、37℃ でインキュベートしたとき、フルテメタモルは速やかに代謝され、インキュベート開始4 分後に採取した試料中には主にフルテメタモルのN-脱メチル化体が認められた。

マウス、イヌ及びAroclor1254 誘発ラットの肝S9 画分に、フルテメタモル16 μg/mL（最終濃度）を添加し、37℃ でインキュベートしたとき、マウス肝S9 では計3 種、イヌ肝S9では計3 種、ラット肝S9 では計4 種の代謝物が認められ、いずれの動物種においても主な代謝物はフルテメタモルのN-脱メチル化体であった。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

国内第Ⅰ相試験は、健康成人14例、アルツハイマー病が疑われる（pAD）患者8例、計22例を対象に実施した。投与後3.9 時間までの腸管及び尿の平均放射能量は投与放射能量の41.0%（範囲：31.5～48.8%）であった。腸管及び尿データを無限時間に外挿すると排泄放射能量の推定値は投与放射能量の72.6%（範囲：56.3～94.0%）であった。排泄経路は主に腎臓（平均：40.3%、範囲：25～60%）で残りの放射能量は腸内容物（平均：32.4%、範囲：18.3～57%）に存在した[8)]。

一方、健康成人14例、pAD患者8例、計22例を対象に実施した海外第Ⅰ相試験では、フルテメタモル(^{18}F)注射剤を静脈内投与した後、^{18}F 放射能は主に消化管を経由して排泄された（51.7±9.0%）[9)]。

(2) 排泄率

〈(1)排泄部位及び経路〉の項参照

(3) 排泄速度

〈(1)排泄部位及び経路〉の項参照

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

【警告】

フルテメタモル合成用カセットによる合成溶液は使用前に必ずろ過滅菌を行うこと。ろ過滅菌に用いるフィルタはろ過滅菌後、患者への投与前までにフィルタ完全性試験を実施すること。[無菌性が担保されていないため]

フルテメタモル合成用カセットによる合成溶液は無菌性が担保されていない。静脈内投与を目的としている溶液のため、ろ過滅菌の実施の注意喚起を警告欄にて行った。

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌・禁止】

1. フルテメタモル（^{18}F）注射液の品質検定に適合しない場合はその注射液を投与しないこと。*
2. 白濁や異物混入が認められた注射液は投与しないこと。*
3. フルテメタモル合成用カセット等に異物混入などの異常が発見された場合は使用しないこと。*
4. フルテメタモル合成用カセットにより合成された溶液の成分(ポリソルベート80を含む)に対する過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。**

* 異常が認められたものは患者に投与すべきではないため。

**臨床試験成績に基づき、このような患者では過敏症が発現する可能性が高いと考えられるため、投与を避けるよう注意喚起した。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

フルテメタモル合成用カセットにより合成された溶液を患者に投与する場合、残存放射能の量に関わらず、10mL を超える投与は行わないこと。

国内外の臨床試験成績に基づき、設定した。

5. 慎重投与内容とその理由

該当しない

6．重要な基本的注意とその理由及び処置方法

＜本品（FASTlab）に関する重要な基本的注意＞

1. 機器使用に関する事項
(1)RI 講習(放射性医薬品の取扱い等を含む)を受講し、本装置の取扱いに熟練した者以外は機器を使用しないこと。
(2)機器を使用する前には次の事項に注意すること。
1) スイッチの接触状況、コードの接続、メーター類などの点検を行い、機器が正確に作動することを確認すること。
2) 定められた手順により機器の準備を行うこと（取扱説明書を参照）。
3) 接液部に用いるディスポーザブル部品は新品を使用すること。
(3)機器の使用中は次の事項に注意すること。
1) 機器全般に異常のないことを絶えず監視すること。
2) 停電、緊急停止した場合は直ちに使用を中止すること。
(4)機器の使用後は定められた手順により操作スイッチなどを使用前の状態に戻したのち、電源を切ること。
(5)故障したときは勝手にいじらず適切な表示を行い､保守サービス連絡先(カスタマサービスセンター)に連絡すること。
(6)機器は改造しないこと。
2. 設置場所の要件
充分な放射線遮蔽能力を有する放射線遮蔽箱(ホットセル)内に設置すること。
3. 作業環境の要件
「分子イメージング臨床研究に用いる PET 薬剤についての基準」（日本核医学会）の「I.製造基準」に準拠すること。

臨床試験で確認されたフルテメタモル(^{18}F)注射液の有効性及び安全性を担保する品質を確保するため設定した。

＜本品により合成されるフルテメタモル(^{18}F)注射液に関する重要な基本的注意＞

1) フルテメタモル(^{18}F)を用いたPET検査の実施にあたっては、日本核医学会、日本認知症学会及び日本神経学会の定めるガイドライン「アミロイドPETイメージング剤合成装置の適正使用ガイドライン」に基づき、適切な対象者に検査を実施すること。特に無症候者に対するアルツハイマー病の発症前診断を目的としてフルテメタモル(^{18}F)を用いたPET検査を実施しないこと。（一部の健康高齢者及びアルツハイマー型認知症以外の認知症患者にも脳内アミロイドベータの蓄積が認められる場合があるため）
2) アルツハイマー型認知症の患者にはアミロイドベータプラークが認められるが、他の認知機能障害の患者や認知機能が正常な高齢者にもアミロイドベータプラークが存在することがあるため、アルツハイマー型認知症の診断は、他の関連する検査結果や臨床症状等に基づき総合的に判断すること。

国内外の臨床試験成績に基づき、設定した。

7．相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当資料なし

(2) 併用注意とその理由

該当資料なし

8．副作用

(1)副作用の概要

国内外の臨床試験において 831 例中 46 例(6%)に副作用が認められた。

国内外の臨床試験成績に基づく。

(2)重大な副作用と初期症状

アナフィラキシー様反応（0.1%）を起こすことがあるので問診を十分に行い、投与後は十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

海外臨床試験において、アナフィラキシー様反応が報告されていることに基づき、設定した。

(3)その他の副作用

	1～5%未満	0.1～1%未満
循環器	潮紅	血圧上昇
消化器		悪心
精神神経系		頭痛、浮動性めまい
その他		胸部不快感

国内外の臨床試験成績に基づく。

(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用発現頻度：前項〈(1) 副作用の概要 ～(3) その他の副作用〉を参照

臨床検査異常値：

臨床検査値、血液検査、又は血液凝固検査で観察されたベースライン値からの変動はいずれも、臨床上懸念されるものとは考えられず、また添付文書中の警告、使用上の注意、又は禁忌における注意喚起は必要ないと考えられた。

同様に、バイタルサイン、心電図パラメータ、又は身体検査/神経学的検査結果のベースライン値からの変動はいずれも、臨床上の懸念となるものとは考えられず、また添付文書中の警告、使用上の注意、又は禁忌における注意喚起は必要ないと考えられた。

(5)基礎疾患，合併症，重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法

前項〈2.禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）〉、〈8.副作用- (2)重大な副作用と初期症状〉の項参照

9．高齢者への投与

高齢者では生理機能が低下していることが多く、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

国内外の臨床試験成績に基づく。

10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性がある婦人には投与しないことが望ましい。

国内外の臨床試験成績に基づく。

11. 小児等への投与

未熟児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない）

国内外の臨床試験成績に基づく。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

1) PET 画像の読影はフルテメタモルの読影者向けトレーニングプログラムを修了した医師により行うこと。
2) PET 画像検査のオーダー及び読影結果を用いた診断はアルツハイマー型認知症又はその他の認知症の専門医により行うこと。
3) 撮像条件：投与後 90 分から撮像を開始する。撮像開始範囲は、投与後 70 分～110 分とする。投与量 185MBq における撮像時間は 20 分間とする。なお、撮像時間は、投与量、撮像機器、データ収集条件、画像再構成のアルゴリズム及びパラメータなどに依存する。

国内外の臨床試験成績に基づく。

15. その他の注意

該当しない

16. その他

〔吸収線量〕

(MIRD法により算出)

臓器	吸収線量 (mGy/MBq)
膀胱壁	0.114
腎臓	0.075
肝臓	0.069
大腸上部壁	0.060
小腸壁	0.053
実効線量 (mSv/MBq)	0.026

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

安全性薬理試験はGLPに従って行い、イヌの心血管系並びに呼吸器系、ラットの行動及び*in vitro*でのhERGテール電流に対してフルテメタモルが及ぼす影響について検討した。フルテメタモルは水媒体に対する溶解性が低いため、すべての*in vivo*試験は(a)その試験に適した希釈剤で達成可能な最高濃度、及び(b)投与可能な最大用量1)を用いた緩徐な静脈内ボーラス投与にて曝露可能最大用量を達成するよう実施された。

イヌにおける心血管系並びに呼吸器系試験、及びラットにおけるIrwin変法による試験では、7% v/vのエタノールを含有したリン酸緩衝食塩水で希釈したフルテメタモルを用いた。イヌの血圧、心拍数、心電図又は呼吸パラメータに投与による影響は認められなかった。

ラットを用いたIrwin変法による試験では、投与による行動面への影響は認められなかった。

フルテメタモルがQT間隔を延長させる可能性を検討するために行ったhERG試験で、被験物質のフルテメタモルを0.5% v/vのジメチルスルホキシド(DMSO)を含む試験細胞外液に溶解して用いたところ、有意な作用は認められなかった。

これらの試験後、本品の精製方法をSPE法に変更したことにより、臨床用製剤はフルテメタモル及び類縁物質を含有することになった。本申請品を用いて合成される溶液に含まれると思われるすべての非放射性化学的不純物を含有し、ポリソルベート80及びエタノールを用いて吸着を最小限にするように変更した製剤の安全性を評価するため、拡張型単回投与毒性ブリッジング試験をラットで行ったところ、行動面、呼吸器系又は心血管系での明白な毒性所見は認められなかった。

以上から、イヌにおける心血管系及び呼吸器系安全性試験、ラットにおけるIrwin変法による試験、*in vitro*でのhERG試験又はラットにおける拡張型単回投与毒性ブリッジング試験では、投与に関連する薬理学的作用は認められなかった。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

本試験は、高用量の被験物質を哺乳動物に単回投与し、一般状態の変化を主な指標として被験物質による毒性の推移を質的及び量的に明らかにすることを目的とした。

ラット及びイヌにおいて行われた単回投与毒性試験では、最大投与量に相当するNOAEL(無毒性量)において、識別可能なフルテメタモルに関連する毒性所見は観察されなかった。

(2) 反復投与毒性試験

本試験は、被験物質を哺乳動物に繰り返し投与した時に生じる毒性変化を用量及び時間との関連で把握することを目的とした。

ラット及びイヌにおいて、7日間及び14日間反復投与毒性試験を行った。

ラットにおける7日間及び14日間のいずれの試験においても、フルテメタモル投与に関連する有害作用は認められなかった。

イヌにおける7日間及び14日間反復投与試験においては、被験物質に関連する一般状態又は体重、摂餌量、摂水量、生化学的検査、血液学的検査、血液凝固検査、心電図、臓器重量又は肉眼的所見への被験物質投与に関連するとみなされる作用はなかった。また、14日間反復投与試験では検眼鏡検査、尿検査、呼吸への影響、病理組織学的所見への影響もなかった。

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

(ⅰ)遺伝毒性試験

本試験は、*in vitro*(細菌及び培養細胞)又は*in vivo*試験系を用いて被験物質の遺伝子突然変異誘発性の有無を調べることを目的とした。

フルテメタモル又はその代謝物は *in vitro* で遺伝毒性の可能性を示したが、これは *in vivo* でのリスクを表してはおらず、3 種類の *in vivo* 試験では遺伝毒性のエビデンスは認められなかった。

(ⅱ)局所刺激性試験

静脈内、動脈内、筋肉内、静脈周囲への投与では、フルテメタモルが刺激性を有する可能性又は局所忍容性の不良を示すエビデンスは認められず、良好な忍容性を示した。

フルテメタモルはウサギの皮膚及び眼に対して明確又は不可逆的な損傷を引き起こさず、刺激性はないとみなされた。

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

高度管理医療機器

2. 有効期間又は使用期限

フルテメタモル合成用カセット関連品(バッファーバイアル除く)の有効期間は18ヶ月である。
バッファーバイアルの有効期間は24ヶ月である。

3. 貯法・保存条件

フルテメタモル合成用カセット関連品は15～30℃ において遮光保存する。ただし、バッファーバイアルは-25～-10℃ において遮光保存する。

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

該当しない

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当資料なし

6. 包装

該当しない

7. 容器の材質

該当しない

8. 同一成分・同効薬

なし

9. 国際誕生年月日

フルテメタモル(^{18}F)注射剤の国際誕生年月日は平成25年10月25日となる。

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

医療機器製造販売承認年月日：平成 23 年 12 月 1 日
医療機器製造販売承認番号：22300BZX00445000

11. 薬価基準収載年月日

該当しない

12. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

追加年月日：平成27年5月19日

追加内容：既承認の構成品であるFDG合成用カセットに加えフルテメタモル合成用カセットを追加。合成装置本体及びフルテメタモル合成用カセットを用いてフルテメタモル(^{18}F)が溶液として合成される。

フルテメタモル(^{18}F)の効能・効果は、以下のとおりである。

アルツハイマー型認知症が疑われる認知機能障害を有する患者の脳内アミロイドベータプラークの可視化

13. 使用成績評価結果，再評価結果公表年月日及びその内容

使用成績評価期間中

14. 使用成績評価期間

3年

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16. 各種コード

販 売 名	HOT(9 桁)番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
放射性医薬品合成設備 FASTlab	該当しない	該当しない	該当しない

17. 保険給付上の注意

該当資料なし

XI. 文献

1．引用文献

1) 朝田隆（研究代表者）.「厚生労働科学研究費補助金 認知症対策総合研究事業 都市部における認知症有病率と認知症の生活機能障害への対応 平成23 年度～平成24 年度 総合研究報告書」，平成25 年3月報告.

2) Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2009. http://www.alz.co.uk/research/files/World Alzheimer Report.pdf, (accessed September 30, 2009).

3) Ikonomovic, M.D. *et al*. Post-mortem correlates of *in vivo* PiB-PET amyloid imaging in a typical case of Alzheimer's disease. Brain. 2008, 131, 1630-45.

4) 社内資料：アルツハイマー病の可能性が高い患者、健忘型軽度認知障害患者および健康成人を対象としたフルテメタモル（^{18}F）注射剤の脳内取り込みおよび安全性を評価するオープンラベル試験

5）Vandenberghe, R. et al. 18F-flutemetamol amyloid imaging in Alzheimer disease and mild cognitive impairment: a phase 2 trial. Ann Neurol. 2010 Sep;68(3):319-29

6）Curtis C. et al. Phase 3 Trial of Flutemetamol Labeled With Radioactive Fluorine 18 Imaging and Neuritic Plaque Density. JAMA Neurol. 2015 Mar; 72(3): 287-94.

7）社内資料：18 歳から40 歳の若年健康成人を対象にフルテメタモル(^{18}F)注射剤による脳内アミロイドの存在の除外についての特異度を評価するための単一群非盲検多施設試験

8） Senda M. et al. An exploratory efficacy study of the amyloid imaging agent [^{18}F]flutemetamol in Japanese Subjects. Ann Nucl Med. 2015 Feb 10. Doi: 10.1007/s12149-015-0957-7 [Epub ahead of print]

9） Koole M. et al. Whole-body biodistribution and radiation dosimetry of ^{18}F-GE067: a radioligand for *in vivo* brain amyloid imaging. J Nucl Med. 2009 May;50(5):818-22.

2．その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

放射性医薬品合成設備 FASTlab はロシアにおいて承認されている。なお、米国及び欧州では医療機器として規制されていない。

国名	販売名	許認可年月日
ロシア	FASTlab	2013 年 8 月 13 日

本装置及びフルテメタモル合成用カセットを用いて合成された放射性医薬品([^{18}F]flutemetamol, 販売名: VIZAMYL)は米国及び欧州において承認されている。

国 名	米 国	欧州
販売名	VIZAMYL	VIZAMYL
許認可年月日	2013 年 10 月 25 日	2014 年 8 月 22 日
適 応	VIZAMYL はアルツハイマー病（AD）や他の認知障害が疑われる成人患者の脳内における老人斑である ß アミロイドの沈着を検出、画像化する PET 検査用の放射性医薬品である。撮像により陰性となった場合は、老人斑の沈着が認められない又はわずかであることを示し、撮像時点での AD の診断とは一致しない。したがって、陰性の場合、AD による認知障害である可能性が減少する。陽性の場合、老人斑の沈着が中程度から高頻度に存在することを示す。これと同程度の老人斑の蓄積が AD 患者に認められるが、他の神経学的疾患を有する患者や正常な高齢者でも認められる場合があるため、VIZAMYL は他の診断手法を補完する役割を果たす。	本医薬品は診断にのみ使用される。VIZAMYL は、アルツハイマー病（AD）及び他の認知障害と判定された成人の認知障害患者の脳内のアミロイドβ老人斑の沈着を評価する PET 検査用の放射性医薬品である。VIZAMYL は臨床評価と併せて使用すること。撮像により陰性となった場合は、老人斑の沈着が認められない又はわずかであることを示し、AD の診断とは一致しない。

なお、本邦におけるフルテメタモル(^{18}F)の効能・効果、用法・用量は以下のとおりである。

【効能・効果】
アルツハイマー型認知症が疑われる認知機能障害を有する患者の脳内アミロイドベータプラークの可視化

【用法・用量】
通常、185MBqを静脈内に投与する。投与量(放射能)は最小120MBq、最大370MBqまでとする。

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料

GEヘルスケア・ジャパン株式会社

〒191-8503 東京都日野市旭が丘4-7-127 TEL:(042)585-5111（代表）
http://www3.gehealthcare.co.jp/